

## Identificación de nuevos inhibidores del transportador de poliaminas de *Trypanosoma cruzi* (TcPAT11), mediante tamizado virtual

Dietrich R.c., Alberca L.n., Ruiz M.d., Palestro P.h., Carrillo C., Talevi A., Gavernet L.

Laboratorio de Investigaciones y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB). La Plata.

Contacto: roquedietrich@gmail.com

El objetivo de este trabajo es mejorar –en términos de accesibilidad y eficacia– la farmacoterapia disponible para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Se propone para tal fin el descubrimiento de nuevos antichagásicos guiado por el diseño racional, basado en la búsqueda de inhibidores del transportador de poliaminas de *Trypanosoma cruzi* (TcPAT11), mediante tamizado virtual. Inicialmente se realizó un tamizado virtual de bases de datos Drugbank y Zinc utilizando filtros de similitud molecular. La métrica empleada para la cuantificación de la similaridad fueron las huellas dactilares (fingerprints FP2) y coeficientes de Tanimoto, los cuales se calcularon por el software Openbabel. En esta etapa se usaron como templates Agmatina, Paroxetina, Triclabendazol, Sertaconazol, Pentamidina y cianocarbonil m-clorofenil hidrazona, compuestos inhibidores del TCPAT11. Una de las mayores desventajas en la búsqueda de nuevos candidatos basados en similaridad es la dependencia del método con las moléculas usadas como template. Para superar estas dificultades se realizó también otro modelo independiente, basado en un estudio QSAR recientemente desarrollado por investigadores del grupo de trabajo, tendiente a encontrar análogos de poliaminas con actividad antiprotozoica. Los candidatos seleccionados por ambos modelos fueron sometidos a un segundo cribado por docking. Para ello se construyó un modelo tridimensional del blanco molecular, dado que su estructura no se encuentra elucidada experimentalmente. Luego se analizaron los programas de docking Autodock y Autodock Vina en su capacidad de discriminar entre los inhibidores del transporte de poliami-

nas y los no inhibidores encontrados en literatura. Se tuvo en cuenta el docking rígido así como también se permitió la movilidad de ciertos residuos del sitio activo (información tomada de literatura). Se determinó que el empleo de Autodock (con el blanco rígido) es el que mejor discrimina ambos conjuntos asignándole un valor de score mejor (más negativo) a los inhibidores respecto de los ligandos naturales y los no inhibidores. Como resultado de los cribados por similitud y QSAR se obtuvieron 594 candidatos, que fueron sometidos al segundo screening por docking. Como resultado se identificaron 14 estructuras promisorias, y 5 de ellas fueron adquiridas comercialmente y seleccionadas para ensayos: Cisaprida (agente gastroprocinético), Cinarizina (anti-histamínico) y tres compuestos comerciales. Los resultados obtenidos al momento indican que Cisaprida y Cinarizina inhiben el transporte de putrecina en células de *T. cruzi*. Se encontró actividad inhibitoria en dos de los candidatos seleccionados por cribado virtual. Dichos compuestos presentan la particularidad de estar disponibles en el mercado como fármacos para el tratamiento de otras enfermedades por lo que resultan particularmente interesantes para ser reposicionados como antichagásicos.

### Referencias

Alberca LN, Sbaraglini ML, Balcazar D, Fraccaroli L, Carrillo C, Medeiros A, Benítez D, Comini M, Talevi A. *J Comput Aided Mol Des* (2016) 30: 305. doi:10.1007/s10822-016-9903-6.